

УДК 577.1: [615.3+632.95+547]

**ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ 11-  
ДЕЗОКСИ-АНАЛОГОВ ПРОСТАГЛАНДИНА E<sub>1</sub> НА МОДЕЛИ  
ОСТРОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ *IN VITRO* И *IN VIVO***

**О. И. Губич<sup>1</sup>, А. П. Шалимо<sup>2</sup>, В. И. Корзун<sup>3</sup>, А. В. Русов<sup>4</sup>**

<sup>1-4</sup> Белорусский государственный университет, проспект Независимости, 4, Минск, 220050, Республика Беларусь

Хлороформ – один из первых препаратов, широко применявшихся с середины 19 века до 1985 года в анестезиологической практике. В настоящее время показано наличие у данного галогенометана высокой токсичности и способности вызывать нарушение сердечного ритма, дистрофические изменения в миокарде, цирроз и атрофию печени [1]. Длительное воздействие паров хлороформа в условиях промышленного производства способно стимулировать канцерогенез [1]. Между тем, данное соединение до сих пор широко используется в качестве промышленного растворителя и компонента препаратов бытовой химии. Несмотря на многочисленные случаи острого и хронического отравления хлороформом в быту и на производстве, практика оказания первой помощи до сих пор не предусматривает использования антидотов, а предполагает экстренное проведение гемодиализа, гепатодиализа и переливание больших объемов донорской крови [1].

Простагландины (ПГ) – биологически активные производные полиненасыщенных жирных кислот, обеспечивающие регуляцию основных физиологических функций организма в норме и при патологии [2]. Известно, что природные ПГ, оказывают цитопротекторное действие на клетки печени в различных моделях токсического, ишемического и инфекционного повреждения печени [3]. Однако низкая стабильность и биологическая селективность природных ПГ затрудняет их практическое использование и является основной причиной возникновения нежелательных побочных эффектов. Целью настоящей работы явилось изучение гепатопротекторных свойств новой коллекции синтетических простаноидов группы E, синтезированных в Институте биоорганической химии НАН Беларуси.

Первый этап оценки протекторного действия ПГ выполнялся на клеточной модели повреждения печени, индуцированного 0,5% CHCl<sub>3</sub>. Выделение гепатоцитов проводилось из печени беспородных белых крыс методом одноэтапной неретркуляционной неферментативной перфузии [4]. Жизнеспособность и количество клеток определяли в трипановом тесте. ПГ в концентрации 10<sup>-10</sup> – 10<sup>-6</sup> моль/л добавляли к опытным пробам через 30 минут после CHCl<sub>3</sub>.

После 2-х часовой инкубации аликвоты клеточной суспензии отбирали и использовали для измерения параметров клеточного повреждения. Цитопротекторные свойства ПГ оценивали по их способности предотвращать утечку лактатдегидрогеназы из цитозоля, глутаматдегидрогеназы – из митохондрий и кислой фосфатазы – из лизосом гепатоцитов. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Stadia 6.0.

Установлено, что обработка клеток синтетическими ПГ в присутствии 0,5%  $\text{CHCl}_3$  вызывает развитие достоверного дозозависимого защитного эффекта. Максимально эффективной оказалась концентрация, равная  $1 \cdot 10^{-8}$  моль/л. По силе действия исследуемые соединения образовали следующий ряд эффективности: ТЯ-239 (-66,7%) = ТЯ-263 (-66,6%) > ПГ I<sub>2</sub> (-60,5%) > ТЯ-30 (-60,9%) > 11-дезоксипГЕ<sub>1</sub> (-51,54%) > ЯК-109 (-18,7%) > ЯК-122 (-12,19%) > ЯК-32 = ТЯ-240 = 0.

Максимальный защитный эффект наблюдался в присутствии аналога ТЯ-239, обладающего С<sub>15</sub>-фенильным кольцом в ω-цепи, расположенном в непосредственном окружении С<sub>15</sub>-оксо и С<sub>13</sub>-аминогрупп. Наблюдаемый защитный эффект коррелировал со способностью данного соединения на 42,7% снижать в гепатоцитах интенсивность перекисного окисления липидов, индуцированного свободно-радикальными продуктами биотрансформации  $\text{CHCl}_3$ .

Примечательно, что однократное внутрибрюшинное введение препарата ТЯ-239 крысам в дозе 50 мкг/кг спустя 5 минут после внутрижелудочного введения масляного раствора  $\text{CHCl}_3$  в дозе 0,5 мл/кг массы тела животного достоверно снижало развитие гепатотоксического эффекта. Так, наблюдалось снижение активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови крыс на 312,6 % к чистому эффекту  $\text{CHCl}_3$ , аспаратаминотрансферазы – на 96%, щелочной фосфатазы – на 80,1 %, связанного билирубина – на 60,2 %, свободного билирубина – на 58,9%. Наблюдалась нормализация уровня общего белка и альбумина. Эти результаты коррелировали со снижением интенсивности перекисного окисления липидов в печени. Так, активность супероксиддисмутазы гомогената печени снижалась в этих условиях в 2,1 раза, концентрация диеновых конъюгатов – в 6,3 раза.

Таким образом, в ходе работы выявлен простаноид, проявляющий достоверное гепатопротекторное действие *in vitro* и *in vivo* и перспективный для дальнейших клинико-биохимических испытаний.

#### Литература

1. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология / Катцунг Б. Г. – М.-С.-Пб.: Бином-Невский Диалект, 1998. – 612 с.
2. Варфоломеев С. Д. Простагландины – молекулярные биорегуляторы / С. Д. Варфоломеев, А. Т. Мевх. – М: Изд-во Московского ун-та, 1985. – 308 с.

«БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – 2014»: Збірник наукових праць V Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених і студентів. – Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І.Франка, 2014. – С.318-320.

3. Kluba-Wojewoda U. Cytoprotective effect of prostaglandin E<sub>1</sub> and I<sub>2</sub> in experimental liver damage / U.Kluba-Wojewoda // Pol. J. Pathol. – 1994. – Vol. 45, № 1. – P. 55–62.

4. Исследование цитопротекторного действия 9,11-этаноаналогов простагландинов группы Н / О. И. Губич, С. М. Петрова, О. Е. Грицук, М. В. Шолух // Новости мед.-биол. наук. – 2009. – № 3. – С. 57–60.